



REC'D 26 NOV 2004
WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

16 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservez à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU 4 SEPT 2003

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

0 4 SEP. 2003

Vos références pour ce dossier
(facultatif) 240705 D21334 AD

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/3

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

**1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

N° attribué par l'INPI à la télécopie

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de
brevet européen Demande de brevet initiale

N°

Date

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Date

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Date

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Utilisation de composés dérivés d'ellipticine et d'aza-ellipticine pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 N°

Pays ou organisation

Date

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 N°

Pays ou organisation

Date

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 N°

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Personne morale Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
(CNRS)

Prénoms

ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTÈRE SCIENTIFIQUE ET
TECHNOLOGIQUE

Forme juridique

304981310

N° SIREN

3, rue Michel Ange 75016 PARIS

Code APE-NAF

Domicile

Rue

ou

siège

304981310

3, rue Michel Ange 75016 PARIS

Code postal et ville

FRANCE

Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{me} page

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
 page 2/3
BR2

REMISE DES PIÈCES

Réservé à l'INPI

DATE

LIEU 4 SEPT 2003

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0310460

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

N ° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

Code postal et ville

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N° de téléphone (facultatif)

240705 D21334 AD

N° de télécopie (facultatif)

Cabinet REGIMBEAU

Adresse électronique (facultatif)

20, rue de Chazelles

01 44 29 35 00

01 44 29 35 99

info@regimbeau.fr

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

 Oui Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**7 INVENTEUR (S)**

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

 Oui Non**9 RÉDUCTION DU TAUX****DES REDEVANCES**Uniquement pour les personnes physiques
 Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)
 Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES****ET/OU D'ACIDES AMINÉS** Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste du
support électronique joint à la demande de brevet
est jointe au verso de cette demande.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE
bis, rue de Saint Pétersbourg
800 Paris Cedex 08
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 3. / 3.



Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU 4 SEPT 2003

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0310460

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 01/001

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date [] N° Pays ou organisation Date [] N° Pays ou organisation Date [] N°
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des deux cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		UNIVERSITE MONTPELLIER II
Prénoms		
Forme juridique		ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTÈRE SCIENTIFIQUE,
N° SIREN		CULTUREL, PROFESSIONNEL
Code APE-NAF		[]
Domicile ou siège	Rue	Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5
	Code postal et ville	[]
	Pays	
Nationalité		FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		Française
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des deux cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		[]
Code APE-NAF		[]
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	[]
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

L'invention se rapporte à une nouvelle utilisation de composés dérivés d'ellipticine et d'aza-ellipticine pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage.

Les composés dérivés d'ellipticine et d'aza-ellipticine sont déjà connus en tant que molécules intercalantes pour corriger le disfonctionnement de l'expression génétique, notamment la réPLICATION. Elles ont été plus spécifiquement décrites pour le traitement de maladies telles que le cancer, la leucémie et le SIDA (FR 2 627 493, FR 2 645 861, FR 2 436 786).

Le processus d'épissage intracellulaire consiste à éliminer les introns des ARN pré-messagers de façon à produire un ARN messagers mature exploitable par la machinerie de traduction de la cellule (Sharp, P.A. (1994). Split genes and RNA splicing. Cell 77, 805-815). Dans le cas d'épissages alternatifs, un même précurseur peut être à l'origine d'ARN messagers codant pour des protéines ayant des fonctions distinctes (Black, D.L. Mechanisms of Alternative Pre-Messenger RNA Splicing. Annu.Rev.Biochem.2003.In press). La sélection précise des sites d'épissage 5' et 3' est donc un mécanisme générateur de diversité et peut conduire à une régulation de l'expression des gènes en fonction du type de tissu ou au cours du développement d'un organisme. Parmi les facteurs impliqués dans cette sélection, on trouve une famille de protéines appelées SR, caractérisées par la présence d'un ou deux domaines de liaison à l'ARN de type-RRM et un domaine riche en résidus arginine et sérine appelé domaine RS (Manley, J.L. and Tacke, R. (1996). SR proteins and splicing control. Genes Dev. 10, 1569-1579). En se fixant sur de courtes séquences exoniques ou introniques du pre-mRNA, appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer) ou ISE (Intronic Splicing Enhancer), les protéines SR sont capables d'activer, de façon dose-dépendante, des sites d'épissages suboptimaux et de permettre l'inclusion d'exons (Graveley, B.R. Sorting out the complexity of SR protein functions. RNA 2003, 9, 1197-1210). Il existe également certaines protéines

forme de variants d'épissage alternatif (Ewing, B. and Green, P. Analysis of expressed sequence tags indicates 35,000 human genes. *Nat.Genet.*2000. 25, 232-234). Ce mécanisme est donc une cible privilégiée d'altérations qui peuvent affecter les facteurs impliqués dans la régulation de l'épissage et de mutations qui touchent 5 les séquences nécessaires à cette régulation. A l'heure actuelle, on estime qu'environ 50 % des mutations ponctuelles responsables de maladies génétiques induisent un épissage aberrant. Ces mutations peuvent interférer avec l'épissage en inactivant ou en créant des sites d'épissage, mais aussi en modifiant ou en générant des éléments régulateurs de type « Splicing Enhancer » ou « Splicing Silencer » 10 dans un gène particulier (Cartegni, L. et al., Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat.Rev.Genet.*2002. 3, 285-298).

Les stratégies actuellement développées pour corriger ces défauts d'épissage reposent sur l'utilisation de différents types de molécules.

Une stratégie visant au développement de nouvelles molécules permettant de 15 corriger ou d'éliminer les épissages anormaux reposent par exemple sur la surexpression de protéines qui interfèrent avec ce type d'épissage (Nissim-Rafinia, M. et al., Cellular and viral splicing factors can modify the splicing pattern of CFTR transcripts carrying splicing mutations. *Hum.Mol.Genet.*2000. 9, 1771-1778 ; Hofmann, Y. et al., Htra2-beta 1 stimulates an exonic splicing enhancer and can 20 restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*2000. 97, 9618-9623).

Une autre stratégie repose sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens (Sazani, P. et al., Systemically delivered antisense oligomers upregulate gene expression in mouse tissues. *Nat.Biotechnol.*2002. 20, 1228-1233 ; Sazani, P. and 25 Kole, R. Modulation of alternative splicing by antisense oligonucleotides. *Prog.Mol.Subcell.Biol.*2003. 31, 217-239) ou de PNA (Cartegni, L. et al., Correction of disease-associated exon skipping by synthetic exon-specific activators. *Nat.Struct.Biol.*2003. 10, 120-125) permettant respectivement d'inhiber ou d'activer un événement d'épissage.

30 Une autre stratégie encore repose sur l'identification de composés qui influencent l'efficacité d'épissage du pré-mRNA d'intérêt (Andreassi, C. et al., Aclarubicin treatment restores SMN levels to cells derived from type I spinal

muscular atrophy patients. Hum.Mol.Genet.2001. 10, 2841-2849).

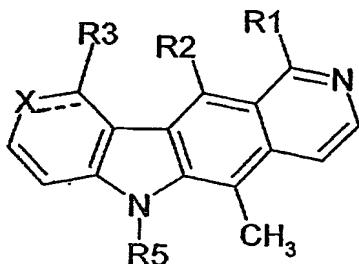
Enfin, une stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans pour remplacer des exons mutés a été décrite (Liu, X. et al., Partial correction of endogenous DeltaF508 CFTR in human cystic fibrosis airway epithelia by 5 spliceosome-mediated RNA trans-splicing. Nat.Biotechnol. 2002. 20, 47-52).

Un des inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant pour corriger ou éliminer les épissages anormaux est leur coût de production. En effet, le coût de production des oligonucléotides antisens qui doivent être modifiés pour améliorer leur stabilité ou encore celui des molécules de type PNA est élevé.

10 Un autre inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant est qu'elles requièrent l'utilisation de vecteurs d'expression, comme par exemple pour la stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans.

Les inventeurs se sont donnés pour but de trouver d'autres molécules ayant la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers, et ne présentant 15 pas les inconvénients des molécules de l'art antérieur.

Ainsi la présente invention concerne l'utilisation de composés dérivés d'ellipticine et/ou d'aza-ellipticine correspondant à la formule I suivante :



20

Formule I

Jean Lagueff

INSTITUT

—

—

de C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement phényle,

R1 représente :

- un atome d'hydrogène ou d'halogène sélectionné dans le groupe F, Cl, Br et I,

ou

- 5 • un groupement $-N-R_6R_7$,

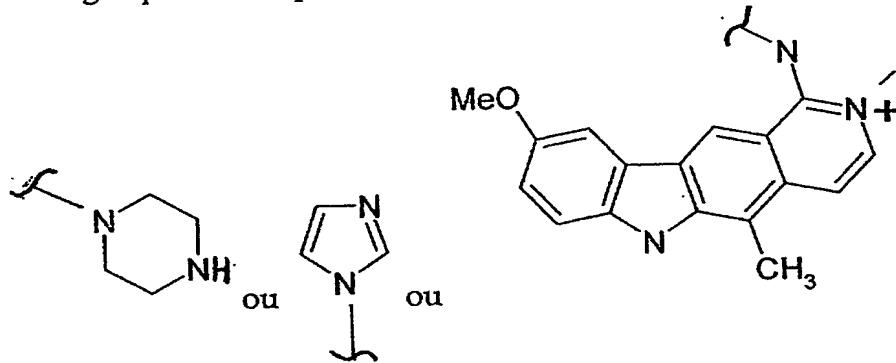
où R6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de C1 à C3, et

R7 représente :

- un cycle en C6, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements

10 alkyles en C1 à C3, ou

- un groupement alkyle de C1 à C6 linéaire éventuellement substitué par un groupement tel que :



15

ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

- un groupement $-NH-R_8$

où R8 représente un groupement alkyle-Y-R9R10

20 où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C4 éventuellement insaturé et Y représente un atome de carbone ou d'azote et R9 et R10 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo, ou

- 25 • un groupement $-C=N-OH$ ou $-O-C(=O)(CH_3)$,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement –NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂.

R3 et R5 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou méthoxyméthyle, et

- 5 les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou mélanges de ceux-ci,
pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage.

Le premier avantage lié à l'utilisation de dérivés d'ellipticine selon l'invention pour corriger les défauts d'épissage est d'ordre financier. En effet, le coût de production de ces molécules est bien inférieur à celui des oligonucléotides antisens ou encore à celui des molécules hybrides de type PNA.

Le second avantage des dérivés d'ellipticine selon l'invention tient à leur facilité d'administration et au fait que cette stratégie de traitement ne requiert pas
l'utilisation de vecteurs d'expression.

La pénétration des molécules selon l'invention à l'intérieur des cellules et leur ciblage vers des tissus particuliers peuvent être effectués soit en utilisant des polymères (Uekama, K. et al., Cyclodextrins in drug carrier systems. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 1-40) soit des vecteurs tels que peptides ou lipides (Prochiantz, A. Getting hydrophilic compounds into cells: lessons from homeopeptides. Curr.Opin.Neurobiol. 1996. 6, 629-634 et Vives, E. et al., A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. J.Biol.Chem. 1997. 272, 16010-16017) ou soit encore des particules telles que les nanoparticules et les liposomes (Douglas, S.J. et al., Nanoparticles in drug delivery. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 233-261 et Gregoriadis, G. et al., Liposomes in drug delivery. Clinics. Pharmacokinetics. 1987. 13, 1-14).

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les processus d'épissage sont soit constitutifs et/ou soit dépendants de séquences régulatrices ESE.

- Dans un mode de réalisation préférentiel de l'utilisation des composés selon
- 5 l'invention, lorsque X représente CR4,
- R1 représente un groupement $-N-HR7$ où R7 représente une pipéridine, ou un groupement $-N-R8$ où R8 représente un groupement propyl-N-R9R10, ou un groupement $-C=N-OH$ ou $-O-C(=O)(CH_3)$,
- R2 représente un groupement méthyle,
- 10 R3 représente un atome d'hydrogène,
- R4 représente un groupement hydroxyle ou un atome d'oxygène substitué par un groupement méthyle lui-même éventuellement substitué par un groupement phényle, et
- R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
- 15 Dans un autre mode de réalisation préférentiel de l'utilisation des composés selon l'invention, lorsque X représente N,
- R1 représente un atome de chlore ou un groupement $-N-R8$ où R8 représente un groupement propyl-N-R9R10,
- R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et
- 20 R3 et R5 représentent un atome d'hydrogène, et
- R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
- Dans un mode de réalisation très préférentiel selon l'invention, le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-
 - 25 diméthyl-propane-1,3-diamine,
 - la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-benzo[b]carbazol-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
 - l'ester de l'acide 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl acétique,
 - le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,6-b]carbazol-9-ol,
 - 30 • la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
 - la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
 - l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
 - la N*1*,N*1*-Diéthyl-N*4*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
 - l'iodure de 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-iun,
 - la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.
- 10 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 15 • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-
20 b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-
ol,
- la N*1*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-
25 diamine

10 à 12 mois de stockage à température ambiante

- l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
 - le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino}-éthanol,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N*1*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine.

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel selon l'invention, le
10 composé utilisé est choisi dans le groupe constitué par :

- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-benzo[b]carbazol-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.

Dans un mode de réalisation selon l'invention, ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I et ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et administré par voie intraveineuse.

20 Les composés selon l'invention seront administrés de préférence par voie intraveineuse à une concentration de 80-100 mg/m² (cf. Paoletti C. et al., Antitumor activity, pharmacology, and toxicity of ellipticine, ellipticinium, and 9-hydroxy derivatives : preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinium (NSC 264-137) in recent results in Cancer Research, vol 74, pp108-123, 1980, G. Mathé and F.M. Muggia, Eds (Springer-Verlag Pbl). La concentration sera choisie par l'homme du métier selon l'organe ou tissu à traiter, l'état d'avancement de la maladie, et le mode de ciblage utilisé.

- l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
 - le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino}-éthanol,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N*1*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine.

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel selon l'invention, le 10 composé utilisé est choisi dans le groupe constitué par :

- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-benzo[b]carbazol-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.

Dans un mode de réalisation préférentiel selon l'invention, les maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale, le parkinson lié au chromosome 17, l'encéphalopathie, la mucoviscidose atypique, des neuropathologies, et certains 20 cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté.

Dans un mode de réalisation selon l'invention, ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I et ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et administré par voie intraveineuse.

25 Les composés selon l'invention seront administrés de préférence par voie intraveineuse à une concentration de 30-100 mg/m² (cf. Paoletti C. et al., Antitumor activity of a new derivative of doxorubicin, *Anticancer Res.*, 1991, 11, 1071-1075).

Description des figures :

Figure 1 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager Minx obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents 5 produits d'épissage est indiquée. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en lasso (*). Les rectangles représentent les deux exons du Minx.

Figure 2 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager M3S1 obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents 10 produits d'épissage est indiquée. Les rectangles sont les exons. La partie noire du rectangle représente l'ESE. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en lasso (*).

Figure 3 : Analyse de la formation des complexes d'épissage sur l'ARN pré-messager M3S1 en présence de différents composés.

Figure 4 : (A) Structure du transgène et les deux types de transcrits produits par épissage alternatif. Les flèches indiquent la position des amorces utilisées pour la PCR.

20 (B) Analyse en gel d'agarose 2% des produits de PCR. M indique les marqueurs ADN correspondant à des multiples de 100 pairs de bases (pistes 1 et 6). Les PCR sont effectuées sur des ARNs issues de cellules non traitées (pistes 2 et 3), traitées par 1 µM du composé C₂₇ (piste 4) ou par 1 µM du composé C₁₄ (piste 5).

25

Exemple 1 : Inhibition in vitro de l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles

Les composés présentées dans les Tableaux 1 et 2 ci-après ont été testés dans des gammes de concentration de 1 µM, 10 µM et 100 µM, et sont sélectionnés dans 30 un premier temps sur la base de leur capacité d'inhiber, in vitro, l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles.

Tableau 1 :

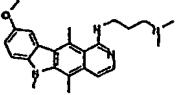
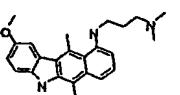
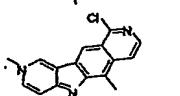
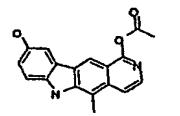
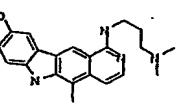
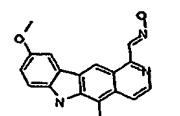
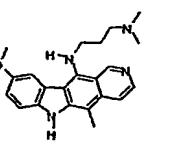
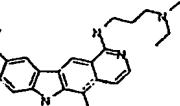
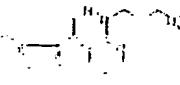
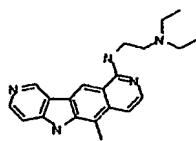
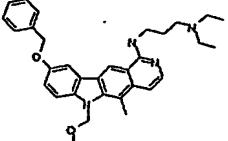
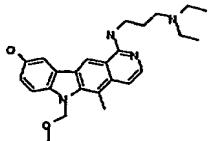
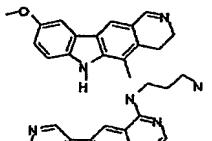
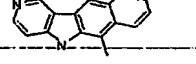
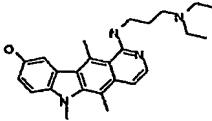
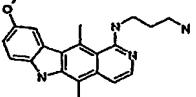
CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
C1		N-(9-Methoxy-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
C2		N-(2-Methoxy-6,11-dimethyl-5H-benz[b]carbazol-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
C3		10-Chloro-2,6-dimethyl-2H-pyrido[3',4':5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline
C4		Acetic acid 9-hydroxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl ester
C5		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
C6		9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldehyde oxime
C7		N-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
C8		N,N-Diethyl-N-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
C9		1-(6,7-Dimethyl-5H-cyclopenta[1,2-b]furan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-1,3-dioxolane-2-one

Tableau 1 :

CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
5 C1		N-(9-Methoxy-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
10 C2		N-(2-Methoxy-6,11-dimethyl-5H-benz[b]carbazol-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
15 C3		10-Chloro-2,6-dimethyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline
20 C4		Acetic acid 9-hydroxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl ester
25 C5		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
30 C6		9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldehyde oxime
C7		N-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
C8		N,N-Diethyl-N-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
C9		N-(6,11-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
C10		Allyl-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

C11		N,N'-Diethyl-N''4''-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine
C12		N,N-Dimethyl-N-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':5]isoquinolino-10-yl)propane-1,3-diamine
C13		9-Methoxy-1-[6-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium; iodide
C14		[3-(4-(3-Amino-propyl)-piperazin-1-yl)-propyl]-9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl-amine
C15		(3-Imidazol-1-yl-propyl)-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
C16		(9-Methoxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amine
C17		N-Ethyl-N-[3-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamic acid
C18		N-Ethyl-N-[3-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':5]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamic acid
C19		5,11-Dimethyl-1-(3-methyl-butyaminoo)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
C20		2-(C-Hydroxy-ethyl)-3-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':5]isoquinolin-10-ylamino)-propyl-amino-ethanol

	C11		N,N'-Diethyl-N'-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)pentane-1,4-diamine
5	C12		N,N-Dimethyl-N'-(6-methyl-5H-pyrido[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine
10	C13		9-Methoxy-1-[8-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-lum-iodide
15	C14		{3-[4-(3-Amino-propyl)-piperazin-1-yl]-propyl}- (9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
20	C15		(3-imidazol-1-yl-propyl)-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
25	C16		(9-Methoxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amine
	C17		N-Ethyl-N-[3-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamic acid
	C18		N-Ethyl-N-[3-(6-methyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamic acid
	C19		5,11-Dimethyl-1-(3-methyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-one
	C20		2-((2-Hydroxy-ethyl)-[3-(6-methyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-amino)-ethanol

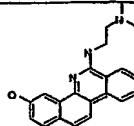
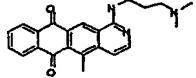
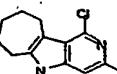
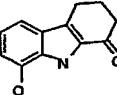
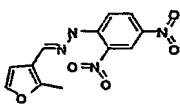
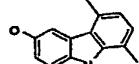
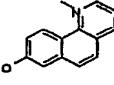
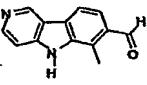
C21		N,N-Diethyl-N'-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-ethane-1,2-diamine
C22		N'-{(9-Benzylxy-5-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diethyl-propane-1,3-diamine}
C23		1-(3-Diethylamino-propylamino)-6-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
C24		9-Methoxy-5-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole
C25		N'1'-(6-Methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine
C26		1-(3-Diethylamino-propylamino)-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
C27		N'1'-(9-Methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

	C21		N,N-Diethyl-N-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-ethane-1,2-diamine
5	C22		N-(9-Benzyl-oxy-8-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diethyl-propane-1,3-diamine
10	C23		1-(3-Diethylamino-propylamino)-6-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
15	C24		9-Methoxy-5-methyl-4,8-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole
20	C25		N^1-(6-Methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine
25	C26		1-(3-Diethylamino-propylamino)-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
30	C27		N^1-(9-Methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

Tableau 2 :

CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
A		6-(2-Dimethylamino-ethylamino)-benzo[c]phenanthridin-3-ol
B		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-naphtho[2,3-g]isoquinoline-6,11-dione
D		8-Pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine
E		4-Chloro-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-3,10-daza-benzo[a]azulene
F		8-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-carbazole-1-one
G		N-(2,4-Dinitro-phenyl)-N'-(2-methyl-furan-3-yl)methylene)hydrazine
H		5,8-Dimethyl-9H-carbazol-3-ol
I		5-Methoxy-4-methyl-4a,5-dihydro-2H-isouquinolin-1-one
J		1-Methyl-benzo[h]quinolin-8-ol
K		5-Methyl-4,5-dihydro-2H-pyrido[3,2-e]indole-2,7-dione

Tableau 2 :

CODE des MOLECULES		FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
5	A		6-(2-Dimethylamino-ethyl)amino-phenanthridin-3-ol
	B		1-(3-Dimethylamino-propyl)amino-5-methyl-naphtho[2,3-g]isoquinoline-6,11-dione
10	D		8-Pyrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine
	E		4-Chloro-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-3,10-diaza-benzo[a]azulene
15	F		8-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-carbazole-1-one
	G		N-(2,4-Dinitro-phenyl)-N'-(2-methyl-furan-3-yl)methylene-hydrazine
20	H		6,8-Dimethyl-9H-carbazol-3-ol
	I		5-Methoxy-4-methyl-4a,5-dihydro-2H-isouquinolin-1-one
25	J		1-Methyl-benzo[h]quinolin-8-ol
	K		6-Methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole-7-carbaldehyde
30			

Le Tableau 1 représente les composés selon l'invention et le Tableau 2 les composés testés ayant une structure chimique différente des composés selon l'invention.

- 5 Le premier type de pré-messager correspond au Minx dérivé d'un transcrit d'adénovirus et dont l'épissage est constitutif (Zillmann, M. et al. (1988), Gel electrophoretic isolation of splicing complexes containing U1 small nuclear ribonucleoprotein particles. Mol. Cell Biol. 8, 814-821). Ce pré-messager est obtenu sous forme radioactive par transcription in vitro selon un protocole fourni par la
10 société Promega en utilisant 1 µg de plasmide linéarisé, 20 unités de la polymérase SP6 et 5 µM [α -32P] UTP dans un volume de réaction de 25 µl.
50 fmoles de ce transcrit sont utilisées pour des réactions d'épissage standard contenant dans 20 µl : 10 mM Triéthanolamine pH 7,9 ; 50 mM KCl, 0,1 mM
EDTA ; 10% glycérol ; 0,5 mM DTT ; 20 mM créatine phosphate ; 2,5 mM ATP ;
15 2,5 mM MgCl₂ et 6% polyvinylalcool. On laisse incuber les réactions pendant 1h à 30°C.

Pour tester l'effet des composés selon l'invention, 1 µl de la dilution adéquate de chaque composé est ajouté au début de la réaction sous forme d'une solution soluble dans du DMSO 10%.

- 20 Les ARNs produits au cours de la réaction d'épissage sont extraits, analysés sur un gel dénaturant de polyacrylamide 7% puis révélés par autoradiographie. Un exemple de l'inhibition de l'épissage du transcrit Minx obtenu avec 10 µM du composé C₂ (piste 4) est présenté sur la Figure 1.
- 25 Le second type de pré-messager M3S1 est dérivé du gène de la Béta-Globine humaine (Labourier, E. et al. (1999). Antagonism between RSF1 and SR proteins for heme nucleotide recognition in vitro and Electrophoretic mobility. Blood Cells, Tissues & Organs 25(1), 1-10).

Un exemple de l'inhibition de l'épissage de M3S1 obtenu avec 10 µM des composés C₂, C₃ et C₁₄ (pistes 4, 5 et 12) est présenté sur la Figure 2.

L'activité des produits a également été testée dans des réactions de formation 5 de complexes d'épissage *in vitro* (Figure 3) comme décrit dans Pilch B. et al. (Specific inhibition of serine- and arginine-rich splicing factors phosphorylation, spliceosome assembly, and splicing by the antitumor drug NB-506. Cancer Res.2001. 61, 6876-6884).

Les réactions d'épissage du transcript M3S1 en présence des différents 10 composés selon l'invention réalisées dans les mêmes conditions que celles décrites pour la Figure 1 sont arrêtées après 30 minutes d'incubation par addition d'héparine et de glycérol à une concentration finale de 1 mg/ml et 15%, respectivement. Les complexes d'épissage sont séparés sur un gel d'acrylamide 5% non dénaturant et sont révélés par autoradiographie.

15 La Figure 3 montre un exemple d'inhibition de la formation des complexes d'épissage A et B au détriment de l'apparition de complexes abortifs pour les composés C₂, C₃ et C₁₄ (pistes 3, 4 et 9), utilisés à une concentration de 50 µM.

Tous les composés représentés dans le Tableau 1 sont capables d'inhiber la 20 formation des complexes d'épissage du transcript M3S1 à une concentration comprise entre 10 µM et 50 µM.

Exemple 2 : Inhibition *in vivo* de l'épissage ESE-dépendant de l'ARNm de la GFP (Green Forest Protein)

Afin de tester l'efficacité des dérivés ellipticines *ex vivo*, des lignées 25 cellulaires HeLa de fibroblastes ont été établies exprimant de façon stable un transgène correspondant à la GFP dont la séquence a été interrompue par une séquence ESE flanquée de deux introns identiques du gène de la Béta-Globine humaine décrit dans l'exemple 1 (voir Fig. 4A).

Pour détecter les ARN messagers issus de l'épissage de ce gène, la technique 30 de RT-PCR a été utilisée avec des amorces dans la séquence GFP de part et d'autre de l'ESE et les produits de PCR ont été analysés sur gel d'agarose.

Dans presque toutes les lignées établies, un seul fragment de 250 paires de

bases (pb) est amplifié par PCR (Fig. 5A, pistes 2 et 3) et il correspond à un ARN messager qui a inclus l'ESE entre les deux séquences GFP.

Le résultat indique que l'ESE a un effet dominant et l'ARN messager produit après épissage contient les deux parties de la GFP interrompues par l'ESE 5 (Fig. 4A, GFP-ESE-GFP).

A l'inverse, le traitement des cellules par des dérivés d'ellipticine C₂₈ (piste 4) et C₁₄ (piste 5) fait apparaître un fragment de 194 pb, au détriment du fragment 250 pb, qui ne contient plus de séquence ESE entre les séquences GFP, démontrant ainsi que certains dérivés d'ellipticine selon l'invention peuvent 10 supprimer l'effet des ESE dans les cellules.

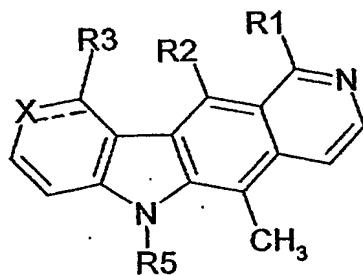
Tous les autres composés représentés dans le Tableau 1 ont été testé à une concentration au moins égale à 1 µM et se sont avérés inefficaces dans ce test à cette concentration puisqu'ils n'ont pas induit un changement dans le profil d'épissage du transgène GFP-ESE.

15 Néanmoins, on peut signaler que l'ESE du transgène GFP-ESE utilisé dans les expériences décrites ci-dessus est spécifique de la protéine SR SF2/ASF et il est tout à fait probable que les autres composés selon l'invention représentés dans le Tableau 1 soient capables d'influencer l'épissage contrôlé par d'autres types d'ESE spécifiques des autres protéines SR (SC35, 9G8, SRp55, SRp40 ou SRp75). La 20 présente invention englobe donc l'utilisation des composés dérivés d'ellipticine et/ou d'aza-ellipticine pour le traitement des maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage, soit consécutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés dérivés d'ellipticine et/ou d'aza-ellipticine correspondant à la formule I suivante :

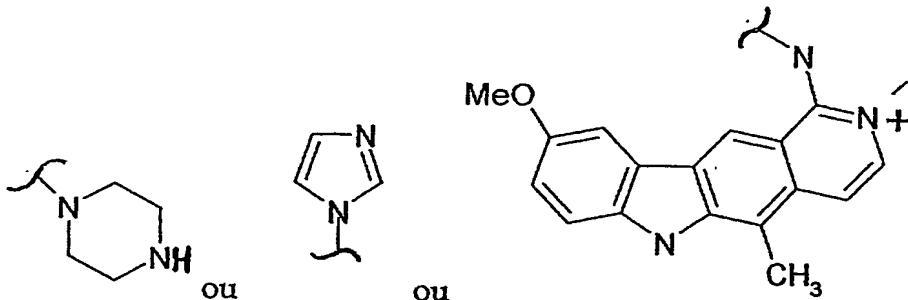
5



Formule I

dans laquelle :

- 10 X représente N, CR₄ ou NR₄,
 représente une double liaison lorsque X représente CR₄ ou N, et représente une simple liaison lorsque X représente NR₄,
R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle de C₁ à C₆, un groupement hydroxyle ou un atome d'oxygène substitué par un groupement alkyle de C₁ à C₃ lui-même éventuellement substitué par un groupement phényle,
- 15 R₁ représente :
- un atome d'hydrogène ou d'halogène sélectionné dans le groupe F, Cl, Br et I,
ou
 - un groupement -N-R₆R₇,
- 20 où R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de C₁ à C₃, et R₇ représente :
- un cycle en C₆, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C₁ à C₃, ou
 - un groupement alkyle de C₁ à C₆ linéaire éventuellement substitué par un groupement tel que :



ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à

- 5 C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,
• un groupement $-NH-R_8$
où R_8 représente un groupement alkyle-Y-R₉R₁₀
où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C4 éventuellement
insaturé et Y représente un atome de carbone ou d'azote et R₉ et R₁₀
10 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un
groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs
groupements hydroxyle et/ou oxo, ou
• un groupement $-C=N-OH$ ou $-O-C(=O)(CH_3)$,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement –
15 NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂,
R₃ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome
d'hydrogène ou un groupement méthyle ou méthoxyméthyle, et
les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou
mélanges de ceux-ci,
20 pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques
résultant de l'altération des processus d'épissage.

3. Utilisation selon les revendications 1 et 2 caractérisée en ce que les processus d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE.

4. Utilisation selon les revendications précédentes caractérisée en ce que lorsque X
5 représente CR4,

R1 représente un groupement $-N-HR7$ où R7 représente une pipéridine, ou un groupement $-N-R8$ où R8 représente un groupement propyl-N-R9R10, ou un groupement $-C=N-OH$ ou $-O-C(=O)(CH_3)$,

R2 représente un groupement méthyle,

10 R3 représente un atome d'hydrogène,

R4 représente un groupement hydroxyle ou un atome d'oxygène substitué par un groupement méthyle lui-même éventuellement substitué par un groupement phényle, et

R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

15

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que lorsque X représente N,

R1 représente un atome de chlore ou un groupement $-N-R8$ où R8 représente un groupement propyl-N-R9R10,

20 R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et

R3 et R5 représentent un atome d'hydrogène, et

R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

25 6. Utilisation selon les revendications 1 et 4 caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

- la N⁺-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N⁺-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-benzo[b]carbazol-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • l'ester de l'acide 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl acétique,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)5-méthyl-6H-pyrido[4,6-b]carbazol-9-ol,
- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,

- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
 - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N*1*,N*1*-Diéthyl-N*4*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
 - l'iodure de 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-iun,
- 10 • la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
 - la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-
- 15 15 pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
 - le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
 - la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-
- 20 20 N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
 - le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
 - le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-
- 25 ol.

- la N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
 - la N,N-diéméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • l'acide N-éthyl-N-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino}-éthanol,
 - la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 10 • la N¹*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-benzo[b]carbazol-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
 - la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
 - la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.

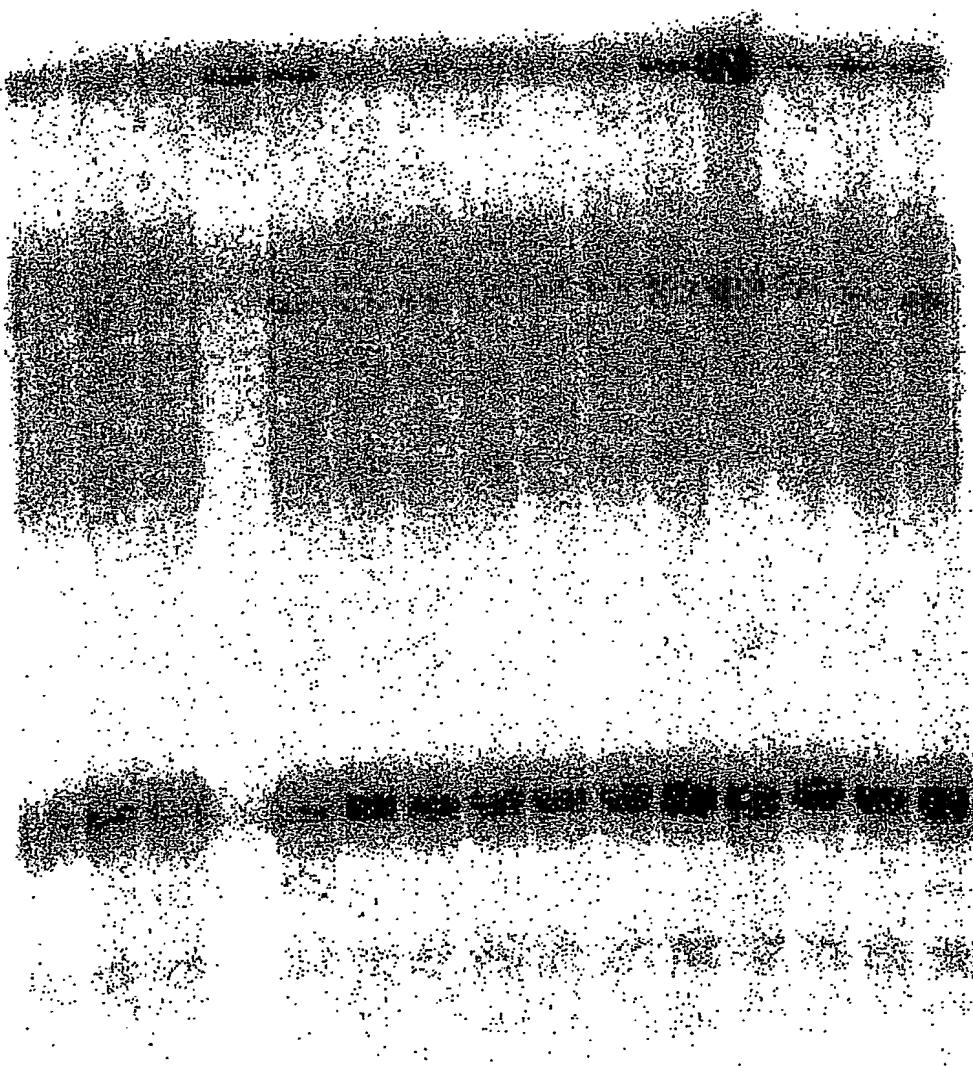
9. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale, le parkinson lié au chromosome 17, l'encéphalopathie, la mucoviscidose atypique, des neuropathologies, et certains cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté.

10. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et administré par voie intraveineuse.

1/4

- A B C₂ C₃ D E F G H I C₁₄ J K L

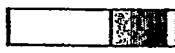
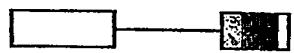
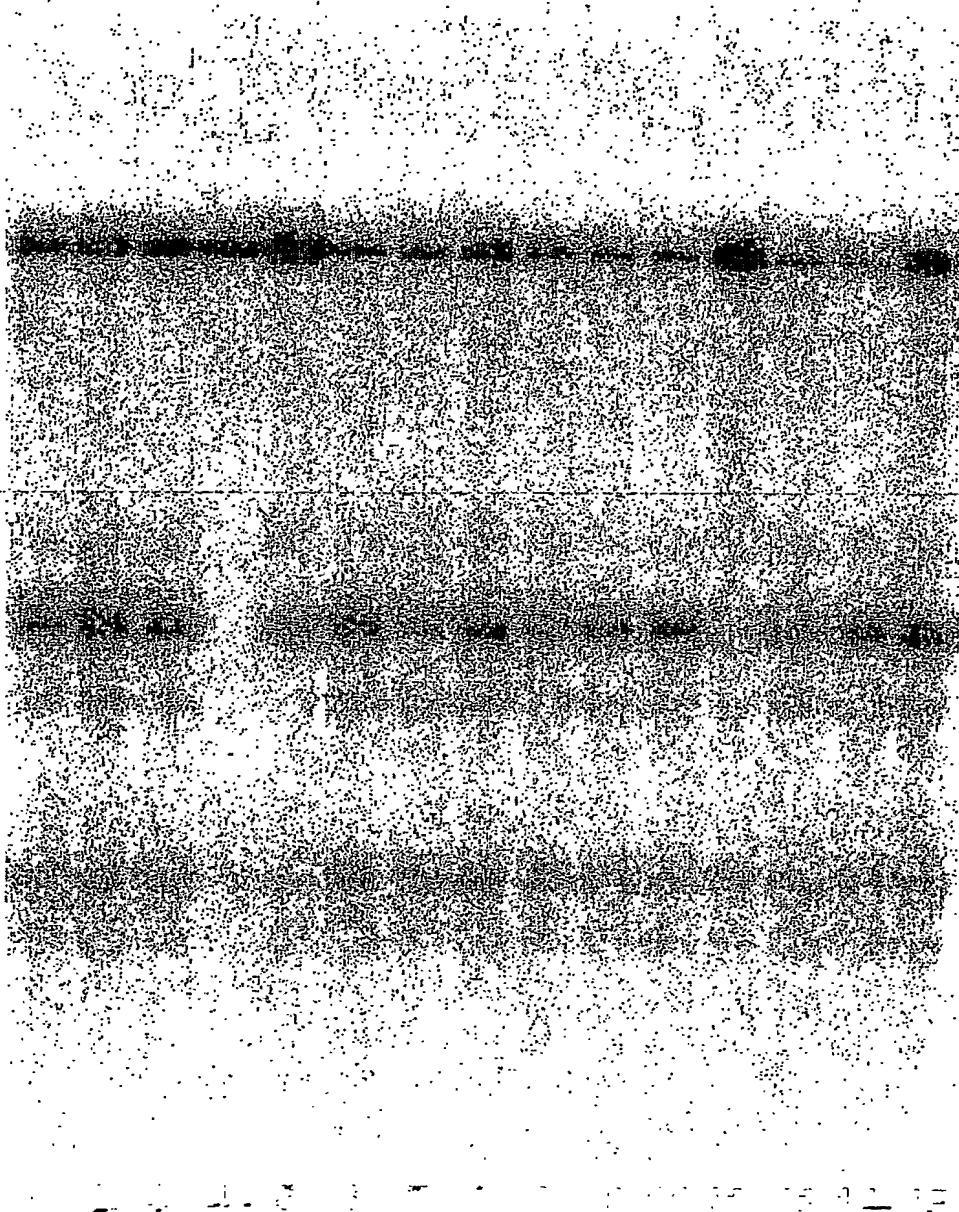


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

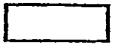
Figure 1

2/4

- A B C₂ C₃ D E F G H I C₁₄ J K L



P



A B C₂ C₃ D E H I C₁₄ J



— Complexe B

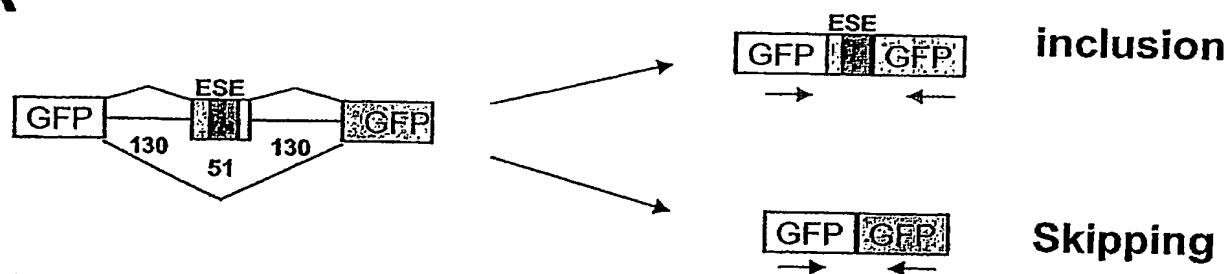
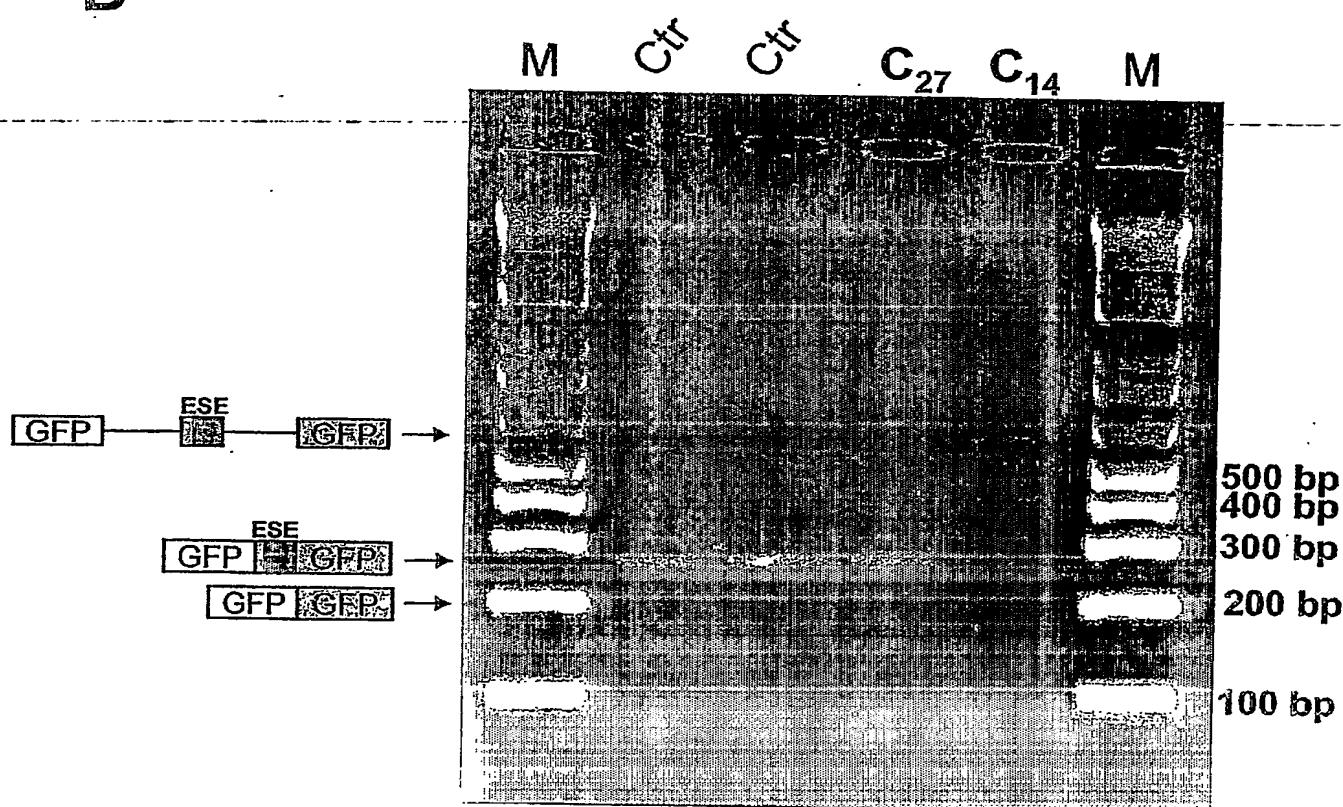
— Complexe A

— } Complexes
— } abortifs

— Complexe H

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Figure 3

A**B**

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

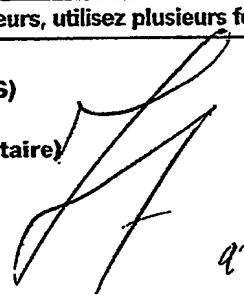
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1...1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)																							
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	240705 D21334 AD 0310460																						
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																							
Utilisation de composés dérivés d'ellipticine et d'aza-ellipticine pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage																							
LE(S) DEMANDEUR(S) :																							
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange 75016 PARIS - FRANCE UNIVERSITE MONTPELLIER II Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5 FRANCE																							
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :																							
<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td colspan="3">Nom</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Prénoms</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Adresse</td> <td colspan="2">Rue</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>				1	Nom			Prénoms				Adresse		Rue				Code postal et ville		Société d'appartenance (facultatif)			
1	Nom																						
Prénoms																							
Adresse		Rue																					
		Code postal et ville																					
Société d'appartenance (facultatif)																							
<table border="1"> <tr> <td>2</td> <td colspan="3">Nom</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Prénoms</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Adresse</td> <td colspan="2">Rue</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>				2	Nom			Prénoms				Adresse		Rue				Code postal et ville		Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom																						
Prénoms																							
Adresse		Rue																					
		Code postal et ville																					
Société d'appartenance (facultatif)																							
<table border="1"> <tr> <td>3</td> <td colspan="3">Nom</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Prénoms</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Adresse</td> <td colspan="2">Rue</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Code postal et ville</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>				3	Nom			Prénoms				Adresse		Rue				Code postal et ville		Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom																						
Prénoms																							
Adresse		Rue																					
		Code postal et ville																					
Société d'appartenance (facultatif)																							
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.																							
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																							
 07.03.2003 20713																							

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.